



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>A61J 3/06, B01J 2/04</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 95/33433</b> <b>(43) Date de publication internationale: 14 décembre 1995 (14.12.95)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR95/00717 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 1er juin 1995 (01.06.95) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 94/06842 3 juin 1994 (03.06.94) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> DELEUIL, Michel [FR/FR]; 1, avenue de la Résidence, F-92160 Antony (FR). LE THIESSE, Jean-Claude [FR/FR]; 3, rue Théodore de Banville, F-42100 Saint-Etienne (FR). <b>(74) Mandataire:</b> LOBJOIS, Françoise; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
<b>(54) Title:</b> METHOD FOR THE PREPARATION OF PEARLS AND PEARLS OBTAINED CONTAINING AN ACTIVE INGREDIENT WITH AN UNDEFINED MELTING POINT		
<b>(54) Titre:</b> PROCEDE DE PREPARATION ET PERLES OBTENUES CONTENANT UN PRINCIPE ACTIF PRESENTANT UN POINT DE FUSION NON DEFINI		
<b>(57) Abstract</b> <p>Novel method for the preparation of pearls from a compound with an undefined crystallization point having fast and/or sustained release properties. The invention also concerns pearls obtained by said method. The method involves feeding into a prilling tower feed container an active ingredient with an undefined melting point and a crystallization excipient, passing the mixture through a vibrating nozzle to form pearls which then fall into the tower countercurrent to the cold air, providing at the base of the tower a fluidized bed whose temperature is held above the glass transition temperature of the active ingredient with an undefined melting point and below the temperature of the start of liquefaction of the excipient.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de perles d'un composé présentant un point de cristallisation non défini présentant un profil de libération rapide et/ou prolongée. Elle concerne également les perles obtenues par le procédé. Le procédé consiste à introduire dans un récipient d'alimentation d'une tour de "prilling" le principe actif présentant un point de fusion non défini et un excipient de cristallisation, à passer le mélange à travers une buse vibrée pour former les perles que l'on laisse tomber dans la tour à contre courant avec de l'air froid, à adjoindre en bas de la tour un lit fluidisé dont la température est maintenue en dessus de la température de transition vitreuse du principe actif présentant un point de fusion non défini et en dessous de la température du début de liquéfaction de l'excipient.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

**PROCEDE DE PREPARATION ET PERLES OBTENUES CONTENANT UN  
PRINCIPE ACTIF PRESENTANT UN POINT DE FUSION NON DEFINI**

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de perles d'un composé présentant un point de cristallisation non défini présentant un profil de libération rapide et/ou prolongée. Elle concerne également les perles obtenues par le procédé.

Il est connu selon le brevet US 5 188 838 de préparer de perles d'un dérivé d'un acide arylpropionique présentant un point de cristallisation non défini, notamment le kétoprofène, par un procédé qui consiste à mélanger sous forme fondue le principe actif avec un excipient pharmaceutique, à forcer le passage de la masse fondue à travers une buse qui subit une vibration, à laisser tomber dans une tour, à contrecourant avec un gaz, les perles formées puis à rassembler les perles formées dans le bas de la tour.

On entend par composé présentant un point de cristallisation non défini un phénomène connu sous le nom de surfusion, le point de fusion du composé est parfaitement défini mais son point de cristallisation ne l'est pas. En effet la cristallisation, par exemple du kétoprofène, en tant que produit chimique pur demande plusieurs jours, surtout si la masse fondue est placée dans un réfrigérateur. Or lors du passage d'un mélange contenant le kétoprofène et un ou plusieurs excipients dans la tour, les gouttes formées se solidifient suffisamment avant d'atteindre le bas de la tour, ce qui permet de préparer le kétoprofène sous une forme sphérique solide. En réalité la perle présente un aspect extérieur solide qui permet sa manipulation de façon facile, mais le kétoprofène se trouve à l'intérieur sous une forme non cristallisée. La cristallisation demande alors pour s'effectuer totalement sans intervention de l'homme encore des semaines. Dans le brevet précédemment cité est adjoint éventuellement en bas de la tour un lit fluidisé qui permet une cristallisation plus rapide du kétoprofène.

Il est apparu de façon tout à fait étonnante que la nature chimique de l'excipient, le rapport pondéral entre le kétoprofène et l'excipient, et surtout la dimension de la perle formée et la température de fluidisation des perles obtenues avaient un effet important sur la vitesse de libération du kétoprofène à partir de la perle obtenue.

La présente invention a permis de préparer des perles de principes actifs présentant un phénomène de surfusion (point de cristallisation non défini) qui ont un profil de libération reproductible.

5 Parmi les principes actifs présentant un point de cristallisation non défini on peut citer à titre uniquement illustratif : le kétoprofène, l'ibuprofène, l'acétyl para aminophénol.

10 L'excipient utilisé dans le cadre de la présente invention est choisi parmi les excipients décrits dans le brevet US 5 188 838 et plus préférentiellement parmi les acides gras saturés contenant 12 à 18 atomes de carbone. On préfère tout particulièrement utiliser l'acide stéarique.

15 Ces perles sont préparées selon un procédé tel que décrit dans le brevet US 5 188 838, le lit fluidisé qui est adjoint éventuellement à la sortie de la tour est utilisé dans des conditions de température strictes. Pour obtenir des perles à libération prolongée la température du lit est maintenue en dessous de la température de début de liquéfaction de l'excipient et au dessus de la température de transition vitreuse du principe actif pour permettre sa cristallisation. Pour obtenir des perles à libération rapide la température du lit est maintenue quelques degrés au dessus de la température de début de liquéfaction de l'excipient.

20 Un des premiers objets de l'invention consiste donc en un procédé de préparation de perles d'un principe actif présentant un point de fusion non défini, perles présentant un profil de libération prolongé dans lequel on introduit dans les récipients d'alimentation d'une tour de "prilling" le principe actif présentant un point de fusion non défini et un excipient de cristallisation, on passe le mélange à travers une buse vibrée pour former des perles parfaitement calibrées que l'on laisse tomber  
25 dans la tour à contre courant avec de l'air froid caractérisé en ce que l'on adjoint en bas de la tour un lit fluidisé dont la température est maintenue en dessus de la température de transition vitreuse du principe actif présentant un point de fusion non défini et en dessous de la température du début de liquéfaction de l'excipient.

30 Un deuxième objet de l'invention consiste à préparer des perles d'un principe actif présentant un point de fusion non défini, perles présentant un profil de libération rapide dans lequel on introduit dans les récipients d'alimentation d'une tour de "prilling" le principe actif présentant un point de fusion non défini et un excipient de cristallisation, on passe le mélange à travers une buse vibrée pour former les perles

que l'on laisse tomber dans la tour à contre courant avec de l'air froid caractérisé en ce que l'on adjoint en bas de la tour un lit fluidisé dont la température est maintenue au dessus de la température du début de liquéfaction de l'excipient.

On entend par température de transition vitreuse le phénomène physique se traduisant notamment par une brusque variation de la capacité calorifique du produit. La température à laquelle se produit cette transition peut être déterminée par analyse thermique différentielle. Le produit solide présentant un phénomène de surfusion est fondu puis amené en état de surfusion à une température très basse (par exemple -50°C). Quand on remonte progressivement la température, il apparaît un brusque décalage de la ligne de base qui correspond à la variation de la capacité calorifique du produit. La température à laquelle la ligne de base évolue est appelée température de transition vitreuse.

On entend par température de début de liquéfaction de l'excipient la température à laquelle le mélange excipient-principe actif, d'abord fondu puis refroidi rapidement à une température inférieure à la température de fusion de l'excipient (20°C minimum) présente un début de changement d'état physique (soit dissolution de l'excipient dans le principe actif resté à l'état de surfusion, soit fusion de l'excipient) quand on élève de nouveau la température de l'échantillon. Cette détermination est réalisée par analyse thermique différentielle du mélange.

Il est bien évident que la température de début de liquéfaction de l'excipient dépend de la concentration en principe actif non cristallisé dans le mélange. Ainsi, au fur et à mesure de la cristallisation du principe actif pendant la phase de fluidisation des perles, la température de début de liquéfaction de l'excipient évolue vers des températures plus élevées s'approchant de la température de fusion de l'excipient pur.

Pour une meilleure mise en oeuvre de l'invention, on introduit le principe actif présentant un point de fusion non défini et l'excipient dans un des récipients d'alimentation de la tour, les récipients d'alimentation de la tour sont maintenus sous une atmosphère de gaz inerte. A l'état fondu les deux produits sont notamment miscibles et donnent un mélange homogène. Au moyen de deux tubes les liquides fondus sont amenés au dessus d'une buse qui est maintenue dans une atmosphère non refroidie et qui est même éventuellement chauffée. La buse présente 1 à 50 perforations ou plus présentant un diamètre compris entre 20 et 5000 microns et de

préférence compris entre 250 et 800 microns. La longueur de la perforation est de préférence comprise entre 0,5 et 10 fois le diamètre de celle-ci.

Cette buse est soumise à un système de vibration électrique de haute fréquence (50 à 10000 hertz). L'air froid qui permet la solidification du principe actif  
5 présentant un point de fusion non défini et de l'excipient est introduit en bas de tour et sort en-dessous la buse à une distance d'environ  $L/10$  par rapport au sommet de la tour,  $L$  étant la hauteur de la tour. La hauteur de la tour varie entre 1 mètre et une dizaine de mètres, la tour peut comporter au quart inférieur de sa hauteur une jupe perforée tronconique qui centre les perles dans le lit fluidisé.

10 La tour possède en bas un lit fluide, ce lit a de préférence une forme tronconique équipé à la base d'une grille de distribution permettant de minimiser l'adhérence sur les parois et de favoriser les chocs paroi perles dans le but d'accroître la vitesse de solidification. L'adjonction de ce type d'appareil permet une  
15 solidification plus rapide du mélange entre le principe actif présentant un point de fusion non défini et l'excipient dans la bille, la température du lit est réglée en fonction de la nature du profil de libération désiré.

Il est apparu de façon tout à fait étonnante que bien que la solidification de la bille soit favorisée par l'utilisation d'un lit fluidisé, selon la température  
20 d'utilisation de ce lit les perles obtenues avaient un comportement totalement différent.

Ainsi, si la température du lit ou celle du stockage permet une liquéfaction au moins partielle de l'excipient, des échanges solide/liquide peuvent avoir lieu et on assiste à une totale redistribution des phases principe actif/excipient. La croissance  
25 cristalline peut se développer et la cristallisation du principe actif conduit à la formation d'une structure en forme de géode. Le volume poreux de ces perles est généralement supérieur à 0,045  $\mu\text{l/g}$ . Ces perles présentent un profil de libération rapide.

Par contre, si la température du lit est inférieure au début de la température de liquéfaction de l'excipient, le principe actif en surfusion qui présente une viscosité  
30 élevée reste piégé dans la matrice d'excipient solidifié, la croissance cristalline ne peut se développer et le principe actif reste finement dispersé au sein de l'excipient. Sa libération ne se fera que de façon prolongée. La perle a une structure interne nucléée.

Ces perles ont une libération encore plus ralentie lorsqu'elles sont constituées de kétoprofène et d'acide stéarique ayant un point de fusion supérieur à 55°C et qu'elles présentent une granulométrie supérieure à 0,7 mm de préférence supérieure à 1 mm et encore plus préférentiellement supérieure à 1,5mm, c'est dire quand la buse  
5 présente des perforations ayant un diamètre supérieur à 0,4 mm et de préférence supérieur à 0,8 mm. La libération est aussi ralentie, pour les mêmes conditions de fluidisation, quand l'excipient présente un point de fusion plus élevé et quand le rapport principe actif sur excipient diminue et de préférence est inférieur à 1. La libération est ralentie quand le volume poreux de ces perles est inférieur à 0,040 µl/g.

10 La structure de ces deux sortes de perles est clairement identifiée sur les photographies annexées. La photo 1 représente une perle à libération rapide, la photo 2 une perle à libération prolongée.

Les perles présentant une structure nucléée et qui ont un profil de libération prolongé peuvent être modifiées de façon à présenter une double cinétique de  
15 libération. Dans ce cas les perles à libération prolongée sont enrobées par un mélange contenant un polymère hydrophile et le principe actif. Ce polymère hydrophile peut être choisi parmi l'hydroxypropylméthylcellulose ou la polyvinylpyrrolidone, il est notamment appliqué sous forme d'une suspension aqueuse d'un mélange de principe actif pulvérulent et dudit polymère. On préfère utiliser l'hydroxypropylméthyl-  
20 cellulose.

On préfère utiliser une suspension aqueuse contenant en poids :

- principe actif 70-98 %
- hydroxypropylméthylcellulose 2-30 %

La suspension est préparée dans un réacteur agité par exemple du type  
25 agitateur Heidolph puis dans une turbine par exemple de type Ultra-Turrax. On peut avantageusement ajouter à la suspension aqueuse de principe actif un plastifiant hydrophile tel que par exemple le polyéthylène glycol et un désintégrant tel que la carboxyméthylcellulose. Ces additifs éventuels sont ajoutés selon des quantités pondérales notamment comprises entre 1 et 2 % par rapport aux autres composés  
30 solides de la suspension.

La suspension est pulvérisée sur les perles dans un lit fluidisé par exemple de type Wurster.

La présente invention sera plus complètement décrite à l'aide des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

### EXEMPLES

Dans une tour de "prilling" muni d'un fondoir, on introduit des mélanges  
5 kétoprofène/excipient dont la nature est indiquée dans le tableau 1. Ces mélanges sont  
introduits dans le récipient, fondus et maintenus sous atmosphère d'azote. Au moyen  
de tubes, les liquides fondus sont amenés au-dessus d'une buse qui est maintenue dans  
une atmosphère non refroidie et qui est même éventuellement chauffée. La buse  
utilisée présente une seule perforation présentant un diamètre compris entre 250 et  
10 550  $\mu\text{m}$ . La longueur de la perforation est comprise entre 0,5 et 10 fois le diamètre de  
celle-ci. Cette buse est soumise à un système de vibration électrique de haute  
fréquence (50 à 10000 hertz). L'air froid est introduit en bas de la tour et sort en-  
dessous de la buse à une distance de préférence égale à environ L/10 par rapport au  
sommet de la tour, L étant la hauteur de la tour. La hauteur de la tour varie entre  
15 1 mètre et une dizaine de mètres.

Le lit fluidisé qui est ajouté en bas de la tour est de préférence un lit fluidisé  
en forme d'entonnoir équipé à sa base d'une grille de distribution permettant de  
minimiser l'adhérence sur les parois et de favoriser les chocs paroi-perles dans le but  
d'accroître la vitesse de solidification. Le tableau 1 indique les vitesses de libération  
20 du kétoprofène en fonction de la température de fluidisation, de la vitesse de montée  
en température et du titre en acide stéarique de l'excipient utilisé (ici l'acide stéarique  
présente un titre de 92 %). Le tableau 2 indique la vitesse de libération du  
kétoprofène en fonction du diamètre de la buse et du titre en acide stéarique de  
l'excipient utilisé.

25 L'exemple ci-après démontre l'influence de la cinétique de montée en  
température :

- mélange 60/40 kétoprofène/acide stéarique
- buse de 400  $\mu\text{m}$  de diamètre
- température d'air dans la tour : -5°C
- 30 - réception des perles en bas de la tour dans un lit fluidisé à -10°C.

Protocole de fluidisation 1 : Les perles en fluidisation à -10°C en bas de tour sont  
ramenées à température ambiante en une dizaine de minutes et fluidisées à  
température ambiante (environ 18°C) pendant 30 minutes. La température est ensuite



élevée lentement jusqu'à 45°C (en 2 heures environ) et les perles sont maintenues en fluidisation à cette température pendant 4 heures. Le temps de dissolution de 80 % du kétoprofène est de 3,9 heures.

- 5 Protocole de fluidisation 2 : Les perles sont fluidisées 4 heures à 45°C selon le protocole 1. La température est ensuite élevée en une heure environ jusqu'à 55°C et les perles sont maintenues en fluidisation à cette température pendant 2 heures. Le temps de dissolution de 80 % du kétoprofène est de 3,1 heures.

- 10 Protocole de fluidisation 3 : Les perles en fluidisation à -10°C en bas de tour sont transférées brusquement dans un second lit fluidisé préchauffé à 55°C. Les perles sont maintenues en fluidisation à cette température pendant 2 heures. Le temps de dissolution de 80 % du kétoprofène est de 1,9 heures.

Les perles des exemples 1 à 6 du tableau 1 sont préparées selon un protocole voisin du protocole de fluidisation 1. Les conditions de fluidisation et le temps de libération de 80 % du kétoprofène sont indiqués dans le tableau 1.

- 15 Les perles obtenues aux exemples 1 à 5 sont enrobées par les mélanges indiqués dans le tableau 4. Le rapport pondéral entre le kétoprofène contenu dans la couche rapide et dans la perle à libération prolongée est de 25/75. Les conditions opératoires appliquées lors de cet enrobage, la quantité de suspension pulvérisée et la vitesse de libération du kétoprofène à partir de la couche rapide sont indiqués dans le tableau 4.

**TABEAU I**  
**MODIFICATION DE LA VITESSE DE LIBERATION DU KETOPROFENE EN FONCTION DE LA TEMPERATURE DE FLUIDISATION**

Exemples	Composition kétoprofène/excipient	Diamètre de la buse en mm	Température de début de liquéfaction de l'acide stéarique	Fluidisation et 120 minutes pour atteindre la température désirée	Temps de libération de 80% du kétoprofène	% de libération 5 h à pH 6,6
1	70/30	0,25	30-31°C	1h à -5°C puis 60 minutes pour atteindre 45°C + 3h 55°C	1,0 h	99 %
2	50/50	0,55	33-34°C	1h à -5°C + 6h 35°C	5,5 h	77 %
3	50/50	0,55	33-34°C	1h à -5°C + 3h 45°C	5,0 h	79 %
4	60/40	0,55	32-33°C	1h à -5°C + 4h 45°C	3,50 h	85 %
5	70/30	0,55	30-31°C	1h à -5°C puis 90 minutes pour atteindre 45°C + 5h 45°C	3,50 h	83 %
6	50/50	0,55	33-34°C	1 h à -5°C puis 120 minutes pour atteindre 45°C + 2h 55°C	4,5 h	

**TABLEAU 2**  
**VARIATION DE LA VITESSE DE LIBERATION DU KETOPROFENE EN FONCTION DU DIAMETRE DE LA BUSE**

Exemples	Composition kétoprofène/ac. stéarique	Conditions de fluidisation	Diamètre de la buse en mm		
			0,25	0,40	0,55
7, 8, 9	Acide stéarique 55 % 50/50	2h-5°C + 2h 45°C	1,2 h	2,6 h	3,3 h
10, 11, 12	Acide stéarique 98 % 50/50	2h-5°C + 2h 45°C	1,6 h	5,1 h	7,1 h
13, 14, 15	Acide stéarique 55 % 70/30	2h-5°C + 2h 45°C	1,3 h	1,8 h	2,6 h
16	Acide stéarique 98 % 70/30	2h-5°C + 2h 45°C		2,9 h	

**TABLEAU 3**  
**VARIATION DE LA VITESSE DE LIBERATION DU KETOPROFENE AVEC LE VOLUME POREUX**

Exemples	Composition kétoprofène/excipient acide stéarique à 55 %	Fluidisation	Stockage	Volume poreux	Temps de libération
17	70/30	2h 20°C	20°C	0,038	8,2 h
18	70/30	1h 0°C	20°C	0,035	7,2 h
19	70/30	2h 20°C	45°C	>0,050	2,5 h
20	70/30	1h 0°C	45°C	0,049	1,9 h
21	50/50	2h 20°C	20°C	0,031	3,1 h
22	50/50	2h 20°C	45°C	0,044	1,7 h

**TABLEAU 4**  
**PERLES DE KETOPROFENE A LIBERATION RAPIDE ET PROLONGEE**

COUCHE RAPIDE					
kétoprofène	47,8 %	47 %	47,3 %	47,8 %	47,8 %
HPMC	5,3 %	5,3 %	5,2 %	5,3 %	5,3 %
PEG 6000	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Polysorbate	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
eau	46,3 %	47,1 %	46,9 %	46,3 %	46,4 %
PERLES A ACTION PROLONGEE					
Poids avant pulvérisation	400 g exemple 1	400 g exemple 2	400 g exemple 3	400 g exemple 4	400 g exemple 5
Poids après pulvérisation	504 g	475 g	475 g	490 g	504 g
Durée de pulvérisation	5 min	5 min	5 min	5 min	5 min
Débit de pulvérisation	8 g/min	8 g/min	8 g/min	8 g/min	8 g/min
PERLES A LIBERATION RAPIDE ET PROLONGEE					
kétoprofène libéré en 15 min à pH 2,2	25 %	25 %	25 %	25 %	25 %
kétoprofène libéré en 5 h à pH 6,6	100 %	87 %	87 %	91 %	89 %

### REVENDICATIONS

1 - Procédé de préparation de perles d'un principe actif présentant un point de fusion non défini, perles présentant un profil de libération prolongé dans lequel on introduit dans les récipients d'alimentation d'une tour de "prilling" le principe actif  
5 présentant un point de fusion non défini et un excipient de cristallisation, on passe le mélange à travers une buse vibrée pour former les perles que l'on laisse tomber dans la tour à contre courant avec de l'air froid caractérisé en ce que l'on adjoint en bas de la tour un lit fluidisé dont la température est maintenue en dessus de la température de transition vitreuse du principe actif présentant un point de fusion non défini et en  
10 dessous de la température du début de liquéfaction de l'excipient.

2 - Procédé de préparation de perles d'un principe actif présentant un point de fusion non défini, perles présentant un profil de libération rapide dans lequel on introduit dans les récipients d'alimentation d'une tour de "prilling" le principe actif  
15 présentant un point de fusion non défini et un excipient de cristallisation, on passe le mélange à travers une buse vibrée pour former les perles que l'on laisse tomber dans la tour à contre courant avec de l'air froid caractérisé en ce que l'on adjoint en bas de la tour un lit fluidisé dont la température est maintenue au dessus de la température du début de liquéfaction de l'excipient.

3 - Procédé de préparation selon la revendication 1 caractérisé en ce que la  
20 buse présente un diamètre supérieur à 0,4 mm.

4 - Perles de kétoprofène à libération prolongée obtenues selon l'une quelconque des revendications 1 et 3 caractérisées en ce qu'elles sont constituées de kétoprofène et d'acide stéarique ayant un point de fusion supérieur à 55°C et qu'elles ont un diamètre au moins égal à 700 µm et de préférence au moins égal à 1000 µm.

25 5 - Perles de kétoprofène à libération prolongée caractérisées en ce qu'elles ont un volume poreux inférieur à 0,040 µl/g.

6 - Perles de principe actif présentant un point de cristallisation non défini qui présentent une libération prolongée et une libération immédiate caractérisées en ce qu'elles sont constituées de perles selon l'une quelconque des revendications 1 et 3  
30 à 5 enrobées par une suspension aqueuse contenant le principe actif et un polymère hydrophile.

7 - Perles selon la revendication 6 caractérisées en ce que le polymère hydrophile est choisi parmi l'hydroxypropylméthylcellulose.

1/2

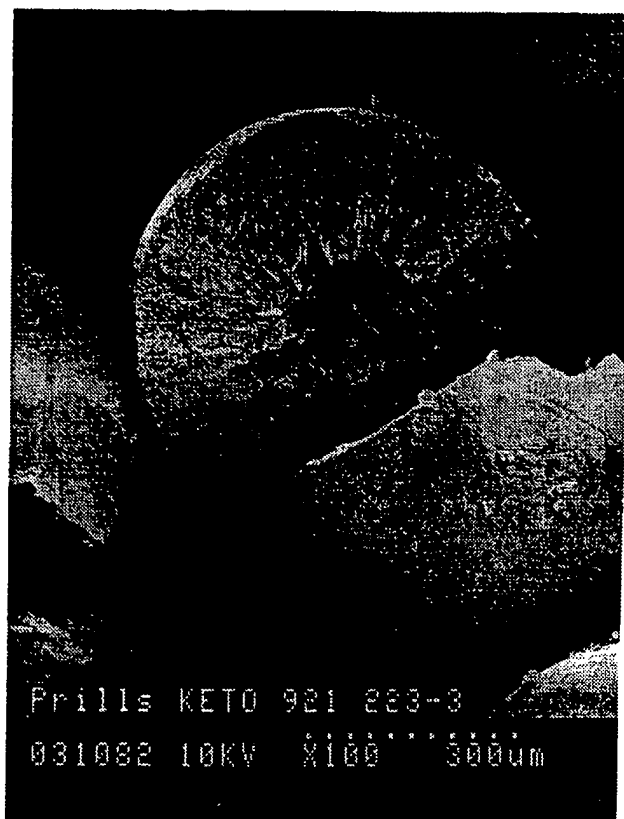


PHOTO 1

2/2



PHOTO 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. .onal Application No  
PCT/FR 95/00717

A. CI ASSIFICATION F SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61J3/06 B01J2/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61J B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US-A-5 188 838 (DELEUIL) 23 February 1993 cited in the application see the whole document ---	1
A	BE-A-628 183 (TOYO KOATSU INDUSTRIES) 8 August 1963 see claim 1; figure 1 -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

\* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\* "E" earlier document but published on or after the international filing date

\* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 August 1995

Date of mailing of the international search report

03. 10. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Baert, F

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No

PCT/FR 95/00717

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-5188838	23-02-93	FR-A- 2657257	26-07-91
		AU-B- 651566	28-07-94
		AU-A- 6948191	25-07-91
		CN-A- 1054189	04-09-91
		DE-D- 69101493	05-05-94
		DE-T- 69101493	04-08-94
		EP-A- 0438359	24-07-91
		ES-T- 2062700	16-12-94
		JP-A- 4212359	03-08-92
		PL-B- 165719	31-01-95
		SU-A- 1837872	30-08-93
		US-A- 5380532	10-01-95
<hr/>			
BE-A-628183		NONE	
<hr/>			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den e Internationale No  
PCT/FR 95/00717

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 A61J3/06 B01J2/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 A61J B01J

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US-A-5 188 838 (DELEUIL) 23 Février 1993 cité dans la demande voir le document en entier -----	1
A	BE-A-628 183 (TOYO KOATSU INDUSTRIES) 8 Août 1963 voir revendication 1; figure 1 -----	1

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 Août 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03.10.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Baert, F

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Des. de Internationale No

PCT/FR 95/00717

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-5188838	23-02-93	FR-A- 2657257	26-07-91
		AU-B- 651566	28-07-94
		AU-A- 6948191	25-07-91
		CN-A- 1054189	04-09-91
		DE-D- 69101493	05-05-94
		DE-T- 69101493	04-08-94
		EP-A- 0438359	24-07-91
		ES-T- 2062700	16-12-94
		JP-A- 4212359	03-08-92
		PL-B- 165719	31-01-95
		SU-A- 1837872	30-08-93
		US-A- 5380532	10-01-95
-----			
BE-A-628183		AUCUN	
-----			